

UNIVERSITE DE PARIS - FACULTE DE MEDECINE

Année 1953

553

LANE MEDICAL LIBRARY
THÈSE
pour le
SAN FRANCISCO

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Lucien, Jacques BERTEAU

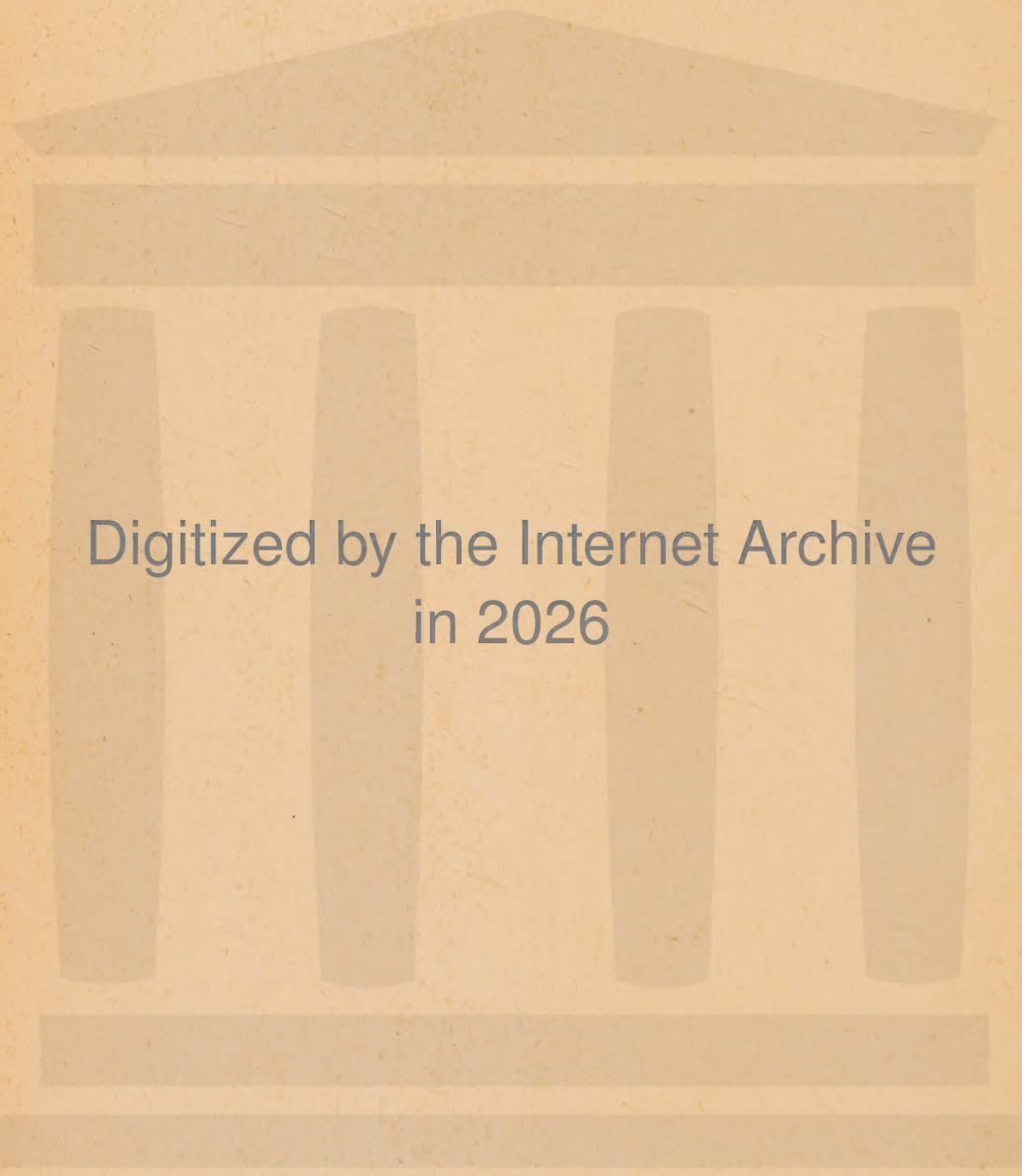
Né le 22 Septembre 1924 à FRANCONVILLE (S. & O.)

Présentée et soutenue publiquement le 20 Juin 1953

LA TULAREMIE

Faits particuliers d'ordre épidémiologique & clinique

Président de Thèse: Monsieur MOLLARET (Professeur)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153720_0020

UNIVERSITE DE PARIS - FACULTE DE MEDECINE

Année 1953

n°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

Lucien, Jacques BERTEAU

Né le 22 septembre 1924 à FRANCONVILLE (S & O)

Présentée et soutenue publiquement le 20 Juin 1953

L A T U R A L E M I E

Faits particuliers d'ordre épidémiologique et clinique.

Président de Thèse : Monsieur MOLLARET (Professeur)

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOIN, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT, GUILLAIN, HARTMANN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MULON, OMBREDANNE, ROUVIERE, SANNIE, SEZARY, SEBILEAU, TANON.

DOYEN..... Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESEUR..... Jean VERNE.

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	OLIVIER (E)
Anatomie pathologique.....	DELARUE (R)
Bactériologie.....	GASTINEL (P)
Biologie médicale.....	VERNE (J)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN (R)
Carcinologie.....	OBERLING (C)
Chimie médicale.....	POLONOVSKI (M)

Cliniques chirurgicales	(Hôtel Dieu.....	BROCC (P)
	(Saint Antoine.....	CADENAT (F)
	(Salpêtrière.....	MONDOR (H)
	(Cochin.....	QUENU (J)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.....	MERLE D'AUBIGNE (R)	
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT (E)	
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.....	FEVRE (M)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire.....	MONOD (R)	
Clinique de la tuberculose.....	BERNARD (E)	
Clinique de neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS (D)	
Clinique de puériculture.....	LELONG (M)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEGOS	
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER (P)	
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE (T)	
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRE (R)	
Clinique des maladies infectieuses.....	MOLLARET (F)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J)	
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO (P)	

Cliniques médicales	(Hôtel Dieu.....	BENARD (H)
	(Bichat.....	LAROCHE (G)
	(Cochin.....	MOREAU
	(Pitié.....	LIAN (C)

MM.

Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN BESANCON (L)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Cliniques obstétricales { Tarnier	LANTUEJOUL (P)
{ Baudelocque	LEVY-SOLAL (E)
{ Port Royal	LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER (E)
Clinique Oto-rhino-laryngologique	MUBIN
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires	RICHET (C)
(chaire à titre personnel)	
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C)
Clinique rhumatologique	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E)
Clinique urologique	FEY (B)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MOUQUIN
Histologie	CHAMPY (C)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A)
Pathologie médicale	BARIETY
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R)
Physiologie	BINET (L)
Physique médicale	STROHL (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P)
Thérapeutique	TURPIN (R)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie	{ CORDIER (JC) Pr. s. ch.
	{ DEBEYRE (J)
	{ DELMAS (A)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P) Pr. s. ch.
	{ BUSSER (F)
Bactériologie	{ FASQUELLE (R)
	{ NEVOT (A)

Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Chimie médicale	(ETTORI (J) Pr. s. ch.
	(JAYLE (MF) Pr. s. ch.
	(SCHAPIRA (G)
Dermato-syphiligraphie	N
Histologie	(BULLIARD (H) Pr. s. ch.
	(COUJARD (R)
	(DESCLAUX (P)
Hydrologie	DEBRAY (C)
Hygiène	(BOYER (J)
	(DEPARIS (M)
Médecine légale	(DEROBERT (L)
Neurochirurgie	(GAULTIER (J)
Neurologie	N
	SEZE (S de)
	(GRASSET (J)
	(LEPAGE (F)
	(MAYER (M)
Obstétrique	(MERGER (R)
	(RAVINA (J)
	(VARANGOT (J)
Ophtalmologie	(OFFRET (G)
	(DESVIGNES (P)
Oto-Rhino-Laryngologie	(HALPHEN (E) Pr. s. ch.
	(MADURO (R)
Parasitologie	BRUMPT (L)
Parasitologie coloniale	CHABAUD (ff)
Pathologie chirurgicale	(ABOULKER (P)
	(BAUMANN (J)
	(GOSSET (J)
	(HUGUIER (J)
	(LAURENCE (G)
	(LEGER (L)
Pathologie chirurgicale	(OLIVIER (Cl.)
	(PADOVANI (P)
	(POILLEUX (M)
	(ROUX (M)
	(RUDLER (JC)
	(VERNE (JM)
Pathologie expérimentale	MERKLEN (P)
	(BERNARD (J)
	(BOUDIN (G)
	(CASTAIGNE (P)
	(CONTE (M)
	(DECOURT (J)
	(DOMLART (A)
Pathologie médicale	(DREYFUS (Gilbert)
	(FLAUVERT (R)
	(HAMBURGER (J)
	(KOURILSKY (R)
	(LAMY (M)
	(MAURIC (G)
	(MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie médicale	(PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (St) TURLAF (J)
Pédiatrie	(LAPLANE (R) MARIE (J)
Pharmacologie	(LEVY (Mlle J) Pr. s. ch. CHEYMOL (JH)
Physiologie	(BARGETON (D) PARROT (JL)
Physique médicale	(DOGNON (A) Pr. s. ch. DJOURNO (A) GOUGEROT (L)
Psychiatrie	BARUK (H)
Psychiatrie infantile	MICHAUX (L)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)
Thérapeutique	BROUET chargé de l'enseignement
Urologie	KUSS (R)

III. - PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES

RAPPELER A L'EXERCICE

(pour le service des examens)

MM. BRINDEAU (A) Obstétrique, GATELLIER (J) (Clinique chirurgicale),
LE LORER (V) (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE.

à titre permanent.

MM.

Clinique chirurgicale	(AMELINE (A) MENEGAUX (G) PATEL (J) SICARD (A)
Clinique médicale	(BOULIN (R) BROUET (G) CACHEM (R) DELA RUE (A) GARCIN (J) HAGUENAU (M) LENEGRE (J) MARCHAL (G) SOULIE (E)

MM.

Clinique obstétricale	{ DIGONNET (L) EGALLE (G) SUREAU (M)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R)

MM.

Secrétaire de la Faculté	MOREL (J)
Secrétaire-adjoint	Mlle CHAINTREUIL (G)

Bibliothécaire en Chef	Docteur HAHN (J)
Bibliothécaires	{ Mlles DUMITRE (P) GOICHON (A M) LAURENT (H) LE NOIR (G)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents.

A ma Femme.

A mes Beaux-Parents.

A ma Famille.

A mes Amis.

À notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur P. MOLLARET,

Professeur de la Clinique des Maladies
Infectieuses à la Faculté de Médecine
de Paris,
Chef de Service à l'Institut Pasteur,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur GIRARD,

Professeur à l'Institut Pasteur de Paris,

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et dont les conseils et son enseignement
nous furent des plus précieux à l'élaboration
de ce travail.

En témoignage de notre profond respect.

Monsieur le Professeur URBAIN,
Directeur du Muséum de Paris,

Hommages respectueux.

LA TULAREMIE

Faits particuliers d'ordre épidémiologique et clinique.

P R E A M B U L E

Dans cette étude, nous laisserons délibérément de côté les notions classiques et relatives aux points de vue clinique, épidémiologique ou thérapeutique pour nous attacher à quelques aspects moins connus d'ordre épidémiologique et clinique.

Dans un premier Chapitre, nous insisterons sur les contaminations autres que celles qui se produisent par la voie cutanée et que caractérise cliniquement la forme de la maladie considérée comme la plus commune, la Tularémie ganglionnaire brachiale. L'attention sera notamment retenue par les contaminations de laboratoire qui ne sont, au moins en partie, qu'analogues à celles que l'on rencontre chez des personnes atteintes de modalités cliniques estimées plus rares et qui sont imputables à une pénétration du virus par les muqueuses buccales ou respiratoires. Nous soulignerons tout spécialement la fréquence et la facilité de ces contaminations par les muqueuses en les opposant à l'absence quasi totale de la contagion inter-humaine qui, comme nous le verrons, constitue suivant l'expression de G. GIRARD, un véritable paradoxe épidémiologique. Nous essaierons d'en dégager une explication.

Dans un deuxième chapitre, nous décrirons sommairement la physionomie clinique de quelques-unes de ces formes contractées par la voie des muqueuses et qui laissent très souvent le diagnostic hésitant chez le praticien qui ne les a pas présentes à l'esprit.

CHAPITRE Ier

LES CONTAMINATIONS DES TULARÉMIES PAR DES VOIES AUTRES QUE PAR LA

VOIE CUTANÉE :

Pour la majorité des praticiens, et en particulier ceux de France, avertis depuis que la Tularémie a été identifiée sur notre territoire, cette maladie est provoquée par la manipulation d'un léporidé. Une lésion digitale ou palmaire signe la porte d'entrée du virus et les phénomènes généraux ou locaux (adénopathie brachiale) s'ensuivent. L'interrogatoire a permis d'établir sans retard le diagnostic que confirment ultérieurement les tests biologiques. Mais il arrive que ce mode de contamination ne peut être révélé. On assiste alors à une maladie dont les symptômes généraux sont analogues à ceux de la forme précédente, mais, en l'absence d'adénopathies, l'idée que l'on puisse avoir à faire à une Tularémie, ne s'impose pas et une thérapeutique appropriée ne peut être appliquée.

1°) - Les contaminations chez les travailleurs de laboratoire.

Les travailleurs des laboratoires où s'effectuent des recherches sur la Tularémie ont depuis longtemps payé un lourd tribut à cette affection. Certains même, avant l'ère des antibiotiques qui, on le sait, assurent toujours la guérison,



en sont morts. Cette fréquence des Tularémies contractées au Laboratoire, a été soulignée dès le début. Déjà en 1921 LAKE & E. FRANCIS (1) en rapportent les six premières observations et précisent "toutes les personnes au nombre de six, qui ont intimement participé aux travaux de laboratoire sur la Tularémie, ont contracté cette maladie". Certes les chiffres sont moins impressionnants actuellement, mais cependant, les cas ne se comptent plus et tous les laboratoires du monde ont connu de pareils accidents chez leurs travailleurs.

Madame L. PIERQUIN (2) dans sa thèse si abondamment documentée écrit en 1951, à propos de l'expérimentation relative à la Tularémie :

" ces méthodes d'identification du germe au laboratoire, cultures
 "et inoculations à l'animal, scientifiquement excellentes, ont un
 "inconvenient majeur et commun : le danger de contamination. De
 "nombreuses infections de laboratoire ont été et sont encore signa-
 "lées depuis les observations initiales de G. LAKE et E. FRANCIS,
 "J. MALLEY, J. LEDINGHAM et F. FRASER R. PERKER & SPENCER, L. DIETER
 " et B. RHODES. Malgré les précautions habituelles surviennent
 "fréquemment des formes cutanéoganglionnaires et des formes typhoïde

Il n'est pas douteux, comme nous le disait G. GIRARD récemment, que l'agent de la Tularémie tient avec ceux de la Morve et de la Fièvre de Malte, une place prépondérante, peut être même la première, parmi les microbes pathogènes dangereux à manipuler.

a) Les modes de contamination au laboratoire.

Le travailleur qui autopsie un animal infecté,

peut évidemment, contracter la Tularémie suivant le même processus que toute personne dépouillant ou préparant un léporidé en vue de sa cuisson s'il n'a pris aucune précaution manuelle à l'égard du contag. On sait, en effet, qu'il n'est pas besoin de lésion cutanée évidente pour permettre au virus de pénétrer par la voie cutanée. L'expérience du savant japonais OHARA l'a depuis longtemps démontré. Les expérimentateurs le savent au surplus fort bien et, à moins d'un accident fortuit (blessure au cours d'une autopsie ou morsure en manipulant un animal inoculé) ne sont pas contaminés ordinairement de cette façon.

Les muqueuses oculaires nasales et buccales ne sont pas moins réceptives que la peau, et c'est par ces voies que les travailleurs sont le plus communément infectés. Une réserve, toutefois, pourrait être apportée en ce qui concerne la voie oculaire. N'est-on pas fondé à se demander si certaines conjonctivites ulcéreuses associées aux formes glandulaires brachiales ou apparemment autonomes, ne seraient pas des manifestations de nature allergique sur lesquelles V. de LIVERGNE a si opportunément attiré l'attention et qui caractérisent les processus évolutifs de la Tularémie.

Une part prépondérante doit être attribuée aux cultures de *Pasteurella tularensis* (+) qui présentent pour ceux qui les manipulent un danger aussi grand, sinon plus, que le matériel de provenance animale. Le risque le plus sérieux consiste dans l'introduction du virus par la voie muqueuse (respiratoire, oculaire ou buccale) et détermine des formes typhoïdes ou pulmonaires des formes angineuses avec adénopathies satellites de gravité essentiellement variable.

Mais en dehors des cultures, toutes les souillures imputables aux excréments des rongeurs infectés (litières des cages, aliments, abreuvoirs, poussières etc...) représentent un contage idéal à l'égard des muqueuses. On sait, en effet, que l'agent de la Tularémie, chez les animaux hautement sensibles comme les cobayes, les souris, les hamsters et les rats, communément employés dans les laboratoires, font une septicémie massive et au même titre que les lièvres dans la maladie naturelle, généralement suraigüe, est éliminé par toutes les secrétions; il abonde, il pullule dans l'urine, la salive, les matières fécales, leur fourrure en est souillée, de sorte que la peau elle-même est une source éminente de contage. On sait également que P. Tularensis peut rester vivante et virulente plusieurs jours dans la peau d'un lièvre à condition que la température soit peu élevée. On ne sera donc pas surpris que des poussières de provenances diverses (terre des champs fréquentés par des lièvres malades, résidus des litières et aliments infectés expérimentalement) les eaux mêmes qui ont pu recevoir des excréments ou des cadavres d'animaux infectés aient pu être invoqués comme sources de contage dans des cas de Tularémie humaine.

Si les travailleurs de Laboratoire sont les plus fréquemment soumis à ces risques, ils ne sont donc pas les seuls à y être exposés. Et l'on peut se demander, en dehors des laboratoires, si ce mode de contamination n'est pas responsable de cas humains plus ou moins méconnus. G. GIRARD a insisté sur cette donnée dans

(+) Pasteurella Tularensis par abréviation P. t.

son rapport au Congrès d'Hygiène de 1950 (3) et cite parmi 175 cas de Tularémie qu'il lui a été donné de connaître 158 évidents au point de vue modalité d'infection et 17 pour lesquels on ne pouvait émettre que des hypothèses. Depuis cette date, plusieurs cas d'infection par la muqueuse buccale ont été rapportés; un des plus suggestifs est celui dont la description nous a été donnée par M. CHENEVARD (4). En 1951 cet auteur relate un épisode du plus haut intérêt qui concerne une épidémie locale et massive de 25 cas dont, il est vrai, 5 seulement furent confirmés par les réactions biologiques (les seuls sur lesquels les examens aient porté) mais dont la physiologie clinique ne laisse aucun doute sur leur étiologie. Tout ces malades ont fait une angine et si, comme le pense M. CHENEVARD, cette lésion initiale correspond à la porte d'entrée du virus rien ne permet de conclure à la nature du contag. Reproduisons in-extenso cette partie du travail de l'auteur :

"Pourtant nous pensons qu'il faut abandonner l'hypothèse d'une contamination par contact direct, pour la raison qu'on ne retrouve pas ce contact dans l'anamnèse; de même que par piqûre d'insecte, étant donnée la forme angineuse qui évoque plutôt l'idée d'une contagion par ingestion d'aliments infectés, et puis les insectes sont rares à cette époque de l'année. La porte d'entrée, probablement pharyngée, nous fait donc pencher pour le mode de contamination par ingestion.

I° - Evidemment, devant un cas de Tularémie, on cherche le lièvre : dans le cas d'épidémie qui nous occupe, nous ne l'avons trouvé qu'une fois. Aucun des malades, sauf un, n'avait touché ni consommé de lièvre. Et nous pensons qu'ici, le lièvre, s'il était sans aucun doute la source première d'infection, n'en était pas, dans la plupart des cas le propagateur direct. Il semble qu'il faille

"chercher ailleurs. Dans le cas particulier de cette épidémie,
 "l'un des malades, chasseur, avait tué deux lièvres vers la fin
 "de l'automne. Chaque fois, il abandonné la dépouille du lièvre
 "à son chien qui l'a ingérée. Il peut suffire d'un lièvre ainsi
 "abandonné imprudemment pour répandre la maladie dans tout un village.
 "A ce point de vue, les chats sont, sans nul doute aussi dangereux
 "que les chiens.

2° - On peut se demander si la viande de boucherie, le
 "mouton par exemple, qui est assez réceptif et qui pâture à toute
 "époque ne pourrait pas être facteur d'infection. Et à ce sujet, le
 "seul cas familial que nous ayons observé concerne la famille d'un
 "boucher dont les trois membres furent atteints à quelques jours
 "d'intervalle.

3° - On pourrait également penser au lait, souvent
 "consommé cru, et qui est capable de véhiculer le Bacterium Tularensae".

A propos de cet article, qui, malgré les lacunes qu'il
 comporte, est du plus haut intérêt au point de vue documentaire,
 G. GIRARD pense que l'eau représenterait cette source de contagie
 commun aux habitants d'un même village. Ce que l'on sait de la
 Tularémie chez le chien n'autorise, en aucune façon, de lui imputer
 dans l'épisode précité la responsabilité des contaminations. Il
 faudrait supposer alors que ce chien, dans les quelques heures qui
 ont suivi son repas de tripailles de lièvre infecté, a léché toutes
 les personnes en question, ce qui est inconcevable. On sait, par
 ailleurs, que le virus chez le chien disparaît rapidement de sa
 salive, car cet animal fait, au moins en France, une maladie quasi
 inapparente qui n'est révélée que par la séro-agglutination.

Aucune observation probante de Tularémie provoquée par lèchement ou morsure d'un chien, n'a été jusqu'à présent faite, malgré l'hypothèse qui avait été soulevée à l'occasion de quelques cas humains, ces dernières années sur notre territoire, et les craintes manifestées par beaucoup de chasseurs. L'expérimentation sur quelques chiens (G. GIRARD communication personnelle) confirme ce point de vue; par contre, une ingestion d'eau infectée serait plus conforme aux faits connus à la suite des observations notamment celles de W.L. JELLISON et de D.O. EPLER, faites aux U.S.A. qui écrivent (5) :

" Pendant l'été 1949 deux cas de Tularémie pour lesquels la porte d'entrée apparaît comme étant la gorge, furent traités par l'un de nous (EPLER). Aucun des malades n'eut de lésions externes ni ne raconta une histoire de contagé avec des rongeurs malades. Il a été prouvé que l'eau était responsable de la contamination. Il fut alors pratiqué un examen chez les consommateurs de cette eau et on a trouvé que deux habitants, les deux malades de EPLER, eurent de sévères et durables angines. Quelques autres avaient eu des affections de nature indéterminée." Pour démontrer la contamination de l'eau ils font un prélèvement à un robinet (celui de la cuisine de la ferme) et l'injectent à deux cobayes :

"23 octobre, soit treize jours après, le cobaye n° 25.300 meurt dans la nuit. Un prélèvement du sang du coeur est effectué pour hémoculture et l'animal est autopsié. On observe les lésions typiques de T. Les cultures de sang sur milieu glucosé et cystéiné donnent des colonies pures de P.t. qui furent confirmées par agglutination avec un sérum positif connu. Une inoculation des tissus du 25.300 à deux autres cobayes est pratiquée; lésions importantes et typiques et de nouvelles cultures sont isolées,

"l'autre animal n° 25.301 survit et est sacrifié 48 jours après;
"il ne présente aucune lésion.

"Ces animaux étaient gardés dans de grandes cages parfaitement
"isolés d'autres animaux tularémiques, et il ne semble pas possible
"qu'il y ait eu une contamination de laboratoire.

De cette observation de la plus haute importance,
il faut noter, outre la démonstration indubitable de la contamination
par l'eau, d'une part le temps de survie du cobaye n° 25.300, 13
jours, d'autre part que le deuxième animal est resté indemne. Cela
laisse supposer que P.t avait une virulence suffisamment atténuée
pour ne tuer que le cobaye qu'en un temps sensiblement double du
temps normal, ou qu'il ne demeurait dans l'eau que quelques unités
microbiennes auxquelles aurait échappé le cobaye n° 25.301. La
contamination de l'eau dans les laboratoires est vraisemblablement
commune et se révèle parfois d'une manière inattendue. G. GIRARD
(Communication verbale) a vu une souris de son laboratoire qui
avait reçu un vaccin anti-pestueux depuis une dizaine de jours, mourir
de Tularémie. Or, aucun animal tularémique ne se trouvait au voisinage
mais les biberons fixés aux cages avaient pu être changés sans
désinfection d'une cage à l'autre dans les jours précédents, où
quelques souris tularémiques étaient mortes. La contamination de la
souris en question ne peut avoir d'autre origine.

b) La fréquence des contaminations.

Tout ce qui provient des rongeurs particulièrement
sensibles à l'infection naturelle ou expérimentale et qui meurent
de Tularémie aigüe est une source de contagion dont nous connaissons
l'extrême agressivité. Il n'est alors pas étonnant de voir avec
quelle fréquence la tularémie atteint les travailleurs de laboratoire.

KADULL (6) écrivait : "Dans le passé la morbidité tularémique chez
 "le personnel de laboratoire était si élevée qu'elle approchait
 "de cent pour cent. Il cite un rapport de FOSHAY où trois des neuf
 "personnes furent contaminées au laboratoire. Par ailleurs, plus
 "récemment, sur 163 travailleurs qui étaient en contact avec ce
 "micro-organisme hautement virulent ou qui pénétraient fréquemment
 "dans le laboratoire durant les expériences avec P.t. 23 d'entre eux
 "firent une infection primaire soit 14% des personnes exposées. Le
 "tableau suivant résume le nombre d'infections primitives par rapport
 "aux modes de travail pratiqué."

	TOTAL	Nombre d'infec- tions	Pourcentage
<u>Personnes très exposées</u> chercheurs & expérimentateurs	72	22	30,6
<u>Peu exposées</u> soins des animaux, entretien, ménage	91	1	1,-
TOTAL	163	23	14,1
Nombre probable contracté pendant la manipulation		16	70,-
Nombre probable contracté par les animaux ou tissus infectés		7	30,-

Il ressort de ce tableau que les personnes qui
 courent les plus grands risques sont celles qui travaillent
 ou ont des contacts répétés et fréquents avec le matériel virulent.

Cependant, il faut remarquer que les chiffres donnés par FOSHAY et KADULL concernent un laboratoire possédant des moyens de protection perfectionnés, où le personnel était particulièrement averti des dangers et où le maximum de précautions étaient prises. En France, nous extrayons d'un travail de L. CAUCHY du laboratoire de Recherches Vétérinaires les lignes suivantes (7) : " Toutes les "personnes au nombre de six, qui ont intimement participé, pendant "deux ans, aux travaux de laboratoire sur la Tularémie ont contracté "cette maladie. Deux d'entre elles travaillent dans un laboratoire "de campagne, dans des conditions précaires; les autres, bien que "très averties du danger des manipulations virulentes ont contracté "la maladie au laboratoire d'Hygiène de Washington. La récente "communication de LUCAS, ANDRAL, BOULEY, PARAF et QUINCHON nous "apprend que l'un d'eux a contracté une infection tularémique sévère; "de plus, deux chercheurs de ces laboratoires, sans manifester "d'autres signes que grippe, angine, courbature, recélaient des agglutinines sériques aux taux de 1/160 et 1/640."

Chez nous, dans le laboratoire de G. GIRARD à l'Institut Pasteur (Communication personnelle) deux personnes ont été également infectées malgré qu'elles fussent averties du danger; l'une contracta la maladie en manipulant des cultures, l'autre, en donnant ses soins aux animaux.

Aucune des infections de laboratoire ne prit la forme ganglionnaire brachiale. L'absence de lésions cutanées, notamment aux mains, atteste bien que le virus pénétra par la voie des muqueuses.

2° - L'ABSENCE DE CONTAMINATION INTER HUMAINE DANS LA TULARÉMIE.

Contrastant avec cette facilité de la contamination par les cultures de P.t. ou le matériel infecté par les animaux, l'absence de contagion inter-humaine représente un véritable "paradoxe épidémiologique" (G. GIRARD). Certes, plusieurs raisons évidentes s'opposent à cette contamination, faute de modalités d'extériorisation du virus comparables à celles que nous connaissons chez les animaux. Chez ceux-ci, en effet, l'agent de la T. avons-nous dit, est éliminé par toutes les excréations. D'autre part, il pullule dans leur sang et ainsi peut infecter les arthropodes bien connus comme agents vecteurs de la maladie d'animal à animal ou d'animal à homme. Chez celui-ci, par contre, le virus n'est jamais présent dans le sang sauf dans les cas mortels comme on en a rapportés aux U.S.A. ou effectivement le microbe a envahi tout l'organisme. Il eut été du plus haut intérêt d'apprendre qu'au cours de telles autopsies, des contaminations se fussent produites. Les travaux des auteurs américains sont muets à cet égard et un sérieux doute subsiste à ce point de vue. Mais il est une voie d'élimination qui a été bien mise en lumière par CARL L. LARSON (8) : l'expectoration. Des malades atteints de Tularémie non seulement pulmonaire, mais encore ganglionnaire sans retentissement évident ou apparent sur l'appareil respiratoire éliminent dans leurs crachats des P.t. précodément et durent plusieurs jours. Nous ne pouvons mieux faire que de reproduire in extenso les parties de trois observations particulièrement suggestives relatées par l'auteur :

"Ier cas : Une fillette de race noire, âgée de 10 ans "est malade le 11 mai 1944, et est hospitalisée le 13, pour fièvre "et angine : gorge rouge, amygdales grosses et enflées, ganglions "cervicaux palpables. Le 17 mai un examen radiologique des poumons ne

"montre pas d'image pathologique. Le sang contient 8.400 globules
 "blancs. Une réaction d'agglutination est positive à 1/2560 pour P.t.

"Un échantillon de salive est prélevé le 26 mai et
 "après dilution est inoculé en injection intra-péritonéale à six
 "souris qui meurent en trois jours avec des lésions incontestables
 de Tularémie.

"2ème cas : Une femme de 45 ans, est hospitalisée
 "le 13 Août 1944 pour une température élevée depuis deux jours, accom-
 "pagnée de frissons, d'algies dorsales et de pollakiurie. Elle avait
 "été en contact avec des tiques et des animaux malades. Il existait
 "un petit ulcère de la première phalange du pouce gauche; une semaine
 "auparavant, la malade s'était piquée à ce niveau."

"Fièvre, adénopathies, globules blancs à 8.300, pas
 "de signe pulmonaire et image radiologique normale. Le séro-diagnostic
 "tularémique est positif à 1/2560 et on trouve les P.t dans le pus que
 "l'on inocule à des cobayes et à des souris qui meurent.

"Des échantillons de salive sont prélevés les 30, 31
 "Août et le 1er Septembre. On les dilue dans 9 parties d'une solution
 "salée physiologique et on pratique une injection intra-péritonéale de
 "0,5 cm³ à un cobaye, de 0,2 cm³ à 2 souris et de 0,5 cm³ à trois
 "autres souris. Tous ces animaux meurent de Tularémie aiguë et on peut
 "isoler P.t. de leur foie et de leur rate.

"3ème cas : Un homme est hospitalisé le 18 novembre
 "1944 pour fièvre, malaises et ulcères de l'annulaire gauche. Il avait
 "manipulé une semaine auparavant des lapins. La température qui est
 "à 38° le jour de l'admission, s'élève jusqu'à 40° le 24 novembre, puis
 baisse en lysis jusqu'à un retour à la normale, le 4 décembre.

"Le 23 Novembre, une radio pulmonaire est normale,
 "mais le 29 Novembre on note un petit épanchement pleural bi-latéral
 "avec possibilité d'un processus inflammatoire."

"Le 25 Novembre, le sérum du malade agglutine P.t. à
 "1/10 et le 7 décembre à 1/1280. On effectue des prélèvements de
 "salive les 25, 29 novembre, 3 et 10 et 14 décembre. On fait des *injec-*
 "tions péritonéales à six souris:

2 souris avec 0,1 cm³
 2 souris avec 0,2 cm³
 2 souris avec 0,3 cm³.

"Les échantillons du 10 et du 14 décembre ne tuent
 "ni ne rendent malades les souris, mais ceux du 25 et 29 novembre
 "et du 3 décembre les tuent en trois à six jours, et on peut isoler
 "P.t. de ces souris.

"Le dépistage des lésions pulmonaires n'a été fait
 "qu'à cause de l'isolement préalable de P.t. dans la salive du malade.
 "Mais ni le malade ni les méthodes physiques n'accusaient de signes
 "pulmonaires avant le 29 novembre."

Et l'auteur conclut :

"P.t. fut isolée de la salive de trois personnes
 "atteintes de Tularémie, mais ne présentant aucun symptôme pulmonaire
 net.

"L'inoculation de suspension de salive de malades
 "suspects de Tularémie est recommandée comme une méthode de diagnostic
 "de laboratoire.

"L'examen microscopique de préparation de rate de
"souris infectées offre une possibilité de diagnostic précoce de
"Tularémie ."

Devant ce mode d'élimination, et compte tenu de ce
que l'on sait de l'extrême contagiosité de matériel infecté pénétrant
par les muqueuses buccales ou respiratoires, on serait en droit de
redouter une contamination inter-humaine lors des accès de toux par
exemple. Or, il n'en est rien, et c'est bien ce qui constitue
l'anomalie, le paradoxe dont parle G. GIRARD. Cependant le pouvoir
pathogène des souches de P.t. isolées de l'homme se révèle après
culture sur milieu de Francis du même ordre que celui isolé des
animaux. G. GIRARD (9) prenant des souches de P.t humaines a montré
qu'à titre voisin de l'unité, elles étaient capables de provoquer
chez la souris une infection mortelle après une évolution de trois
jours pour les fortes doses à huit jours pour quelques micro-organismes.
Comment concevoir dans ces conditions la non contagiosité humaine,
si ce n'est en admettant qu'au sortir de l'organisme humain, l'agent
de la tularémie a subi une dégradation dans la virulence à l'égard
de l'homme lui-même. Mais, non infectant pour l'homme il tue cependant
l'animal d'expérience hautement sensible et récupère sa virulence
pour l'homme après passage sur le cobaye ou la souris ou par culture
et fait dès lors, courir les plus grands risques aux travailleurs
de laboratoire. C'est ce que G. GIRARD (3) résume dans cette phrase :
"La facilité de la contamination dans les diverses circonstances
"où l'homme entre en contact avec le virus et l'absence de contamina-
"tion lorsque c'est l'homme lui-même qui porte et extériorise ce virus".

Ce fait est d'un intérêt capital pour notre étude sur la tularémie; il explique, en effet, la raison pour laquelle nous n'avons mentionné à aucun moment la possibilité de contamination des Médecins ou du personnel soignant. Certains praticiens ont pu se demander dès que les premiers cas de Tularémie furent observés en France, et que la maladie fut soumise à la Déclaration obligatoire, si l'isolement des malades s'imposait et pendant combien de temps. G. GIRARD reçut à ce propos plusieurs lettres exprimant ces préoccupations, soit de malades soit de médecins. En vérité, sauf un cas historique cité par HARRIS, où une femme faisant un pansement à son enfant atteint de Tularémie se pique avec une épingle et fut elle-même infectée, la non contagiosité est quasi-totale, ce qui permet de n'envisager aucun isolement ni aucune mesure de désinfection en cours de maladie ou après.

En France, aucune recherche n'a pu être faite dans la salive. Du reste, elle eût été inopérante car les malades étaient examinés très souvent des semaines après le début de la maladie, au moment où P.t avait vraisemblablement disparu de la salive (pour être dans les meilleures conditions de succès, les prélèvements ne doivent être faits après le 20ème jour environ.) V. de LAVERGNE (10) écrivait : " Nous avons essayé sur les milieux de culture jugés "actuellement les meilleurs (Mac COY et FRANCIS) la culture directe "du microbe; en vain, hémo-cultures (4 fois) même pratiquées précocément, en pleine période fébrile, culture du suc ganglionnaire "(4fois) de sécrétion conjonctivale (1 fois) de crachats (2 fois) "furent toujours négatives. Il s'agit pourtant là de méthodes qui "peuvent donner des résultats positifs. Mais avec les milieux "nutritifs actuels, ces essais de culture directe, sont plus du "domaine de la recherche que de celui de la pratique.



"L'inoculation à l'animal, suivie de la culture
 "du germe, constitue la méthode de choix. Cobayes et souris sont
 "très sensibles, le matériel virulent susceptible de les infecter
 "par inoculation sous-cutanée ou intra-péritonéale, peut être très
 "variable dans sa nature et dans sa virulence. Jamais le sang inoculé
 "(8 fois) n'a pu infester le cobaye ou la souris, mais le suc
 "ganglionnaire, le liquide vésiculaire des lésions cutanées (5 fois
"sur 8), les frottis de conjonctivite et de pharyngite (2 fois sur
"5) se sont révélés virulents."

Dans le service du Dr. DELAFONTAINE, à l'Hôpital
 de Saint Denis (11) une fillette de 12 ans, était traitée par la
 streptomycine pour une tularémie ganglionnaire diagnostiquée sérologi-
 quement et remontant à 15 jours; le Chef de laboratoire inocule
 un cobaye et 2 souris avec de la sérosité de l'adénite axillaire.
 Les animaux meurent en 13 jours pour le cobaye et 13-15 jours pour
 les souris. Il a été possible d'isoler une souche pure de P.t. à
 partir du sang du cœur des souris. Cependant, l'évolution de la
 maladie chez les animaux inoculés a été d'une longueur inhabituelle:
 la raison en est probablement le traitement par la streptomycine
 (la malade en avait reçu 5 grammes jusqu'au jour du prélèvement).
 En effet, dans les cas de LARSON cités ci-dessus, on note des temps
 de survie de 3 à 6 jours. La prolongation de l'évolution de la
 tularémie chez le cobaye et surtout chez les souris, dans le cas
 du malade du Docteur DELAFONTAINE est due, au moins en partie,
 à un effet de bactériostase provoqué par le traitement à la
 streptomycine. Mais il n'est pas exclu qu'en partie aussi, on ne
 puisse invoquer une diminution de la virulence du germe isolé de
 l'homme après 15 jours de maladie.

Pour appuyer cette dernière hypothèse, une série d'expériences comparatives exécutées avec du matériel humain d'une part, du matériel animal d'autre part, et des cultures, nous fixerait sur le degré de virulence inhérent à chacune des souches considérées, d'après leur provenance. Toutefois, une cause d'erreurs persisterait: nous ne pouvons, en effet, évaluer le nombre de micro-organismes inoculés à la souris qu'avec des cultures dont on peut effectuer des dilutions appropriées. Quoi qu'il en soit, on sait qu'en culture P.t. peut tuer de septicémie aigue la souris en 8 jours au maximum. Par ailleurs, on ne peut vraiment supposer que dans les laboratoires ou dans la nature des personnes aient été contaminées par une masse de microbes en raison des conditions mêmes de ces contaminations. Devant un malade atteint de tularémie pulmonaire et qui crache abondamment, comme le cas s'est vu, l'entourage ou le personnel soignant est certainement aussi exposé "quantitativement" que dans la plupart des circonstances, où la tularémie se déclare à la suite de la pénétration de l'agent spécifique par voie muqueuse. La logique laisse donc présumer que c'est la qualité du virus qui rend compte de cette absence de contamination inter-humaine. Les lésions cutanées ne sont pas davantage contagieuses et il serait difficilement concevable que des porteurs de petits ulcères digitaux ou palmaires dont il est possible, comme G. GIRARD l'a constaté, d'isoler par culture P.t. (porteurs qui ignoraient d'ailleurs, la nature de leurs lésions) n'aient pas, au cours d'un serrement de mains par exemple, éliminé le microbe au contact d'une main étrangère.

Si la série d'expérience dont nous parlons ci-dessus, et qui permettrait d'éclairer le problème, n'a pas été réalisée, il

en est au moins une, d'un ordre différent restée jusqu'à présent inédite et dont G. GIRARD a bien voulu nous entretenir. A défaut de matériel humain, il était indiqué d'expérimenter sur un animal relativement peu sensible à l'infection tularémique et de rechercher par des prélèvements à intervalles variés après l'inoculation, le comportement de la souche inoculée. Le lapin domestique fut choisi. On sait, en effet, que dans la nature ce rongeur n'est jamais affecté par la tularémie mais qu'expérimentalement il ne fait une maladie aiguë avec septicémie que par l'inoculation de doses considérables de virus. Il y a d'ailleurs, à cet égard, de larges variations d'un animal à l'autre, ce qu'on ne voit jamais chez la souris, le cobaye ou le hamster, G. GIRARD a constaté dans une de ses expériences qu'un lapin inoculé avec une dose sub-léthale de P.t. très virulente sacrifié après 15 jours en bon état apparent, était encore porteur de germes révélés par inoculation à la souris de broyats de moëlle osseuse de rate et de poumon. Trois groupes de deux souris furent inoculés respectivement avec ce matériel. Ces animaux succombèrent tous de T. confirmée, le tableau suivant indique l'évolution de la maladie chez ces six souris :

Matériel inoculé	Temps de survie des souris	
	- A -	- B -
moëlle osseuse	13 jours	13 jours
rate	7 jours	20 jours
poumons	6 jours	7 jours

L'ensemencement de la rate du lapin avait été positif sur milieu de FRANCIS et les inoculations faites à la souris avec cette sub-culture les tuèrent en 2 jours 1/2 et 3 jours. La virulence avait donc été récupérée par le passage, bien que le nombre de germes inoculés ait été certainement supérieur à celui contenu dans le matériel en provenance de l'animal. Quoi qu'il en soit, on ne peut plus là invoquer l'effet inhibiteur d'un antibiotique et comme un germe au minimum était présent dans la moëlle comme dans la rate et le poumon, le délai a largement, au moins pour la moëlle et pour la rate, dépassé le temps habituel de survie des souris éprouvées par les plus faibles doses infectantes de culture; pour les poumons la survie de six et de sept jours est également la plus longue observée avec les doses minima infectantes. Il est d'ailleurs dans les intentions de G. GIRARD de poursuivre ses recherches, mais déjà le résultat de cette expérience unique mérite d'être pris en considération dans le problème qui nous préoccupe.

L'enseignement de la tularémie naturelle et expérimentale du chien.

Parmi les animaux peu sensibles à la tularémie il convient de citer le chien qui au moins dans certaines circonstances peut éliminer également par la salive P.t. à la suite d'une inoculation d'épreuve. Une expérience encore inédite de G. GIRARD lui a révélé cette élimination salivaire chez un chien qui avait reçu plusieurs milliards de P.t. de culture sous la peau de la cuisse. Trois jours plus tard, la salive de ce chien fut inoculée à deux souris qui moururent de tularémie confirmée après 9 jours. On voit que, malgré le court délai entre l'infection d'épreuve et le prélèvement de la salive la virulence de l'agent spécifique était déjà atténuée puisque l'évolution de la maladie chez la souris dépassait de 48 heures celle

communément observée avec les doses minima provenant de culture. Ce premier passage par la souris avait suffi à exalter la virulence des germes puisque trois souris neuves, inoculées avec le broyat de la rate des précédentes, mouraient respectivement en deux, trois et trois jours et demi. On sait d'autre part que malgré certaines suspicions, on n'a pu prouver d'une façon péremptoire qu'un chien quelconque avait été à l'origine de T. humaine; cependant, plusieurs chiens de ferme ou de chasseurs ont été infectés naturellement comme en témoigne l'épreuve d'agglutination effectuée sur leur sérum. Au surplus, un chien venant d'ingérer de la viande infectée pourrait par simple transmission mécanique dans l'heure qui suit contaminer l'homme par lèchement ou morsure. Mais, lorsque la maladie plus ou moins apparente chez lui se déclare, il n'est pas plus contagieux pour l'homme que l'homme lui-même éliminant le virus dans sa salive lorsque P.t. a été plus ou moins longtemps en contact avec les humeurs de l'organisme.

- DISCUSSION -

Ces dernières expériences permettent de donner une explication plausible à la non contamination inter humaine de la Tularémie. En effet, si le chien infecté élimine pendant un temps assez court, des P.t. par sa salive, celles-ci sont d'une faible virulence, comme le prouve le temps de survie des souris, la T. affecte, d'ailleurs chez le chien, une forme souvent inapparente, du moins en France. L'homme d'autre part, représente vraisemblablement un mauvais milieu de culture pour P.t. S'il est possible et même facile, pour le spécialiste d'isoler par culture le micro-organisme

des lésions cutanées ou ganglionnaires au début, ce germe ne provoque jamais de septicémie chez l'homme et il ne pullule pas dans les lésions sus-indiquées. Ainsi, l'homme au contact d'un chien extériorisant un virus en faible quantité, et par surcroît, déjà atténué dans sa virulence, risque peu de voir la tularémie - maladie évoluer chez lui. Si nous considérons l'élimination de P.t. de provenance humaine, il doit en être de même. Comme chez le chien, le micro-organisme atténué dans sa virulence, est rapidement détruit par le processus de défense normale de l'organisme (leucocytose) Il en est, évidemment, tout autrement, lorsque le matériel humain a subi un passage sur l'animal d'expérience : P.t. récupère alors toute sa virulence, et son pouvoir extrême de contagiosité. On peut donc logiquement, concevoir la non-contamination inter-humaine et de ce fait comprendre le contraste marqué entre praticien et personnel soignant l'homme T. et les travailleurs de laboratoire qui, intervenant sur du matériel provenant des animaux les plus réceptifs (léporidés par exemple) ou avec des cultures font si fréquemment une injection T. de laboratoire

Ce qui est plus curieux, c'est de voir la virulence s'exalter en culture, même si cette culture provient d'un homme ou d'un chien. Il est classique de voir, au contraire, le pouvoir pathogène d'un micro-organisme regresser plus ou moins vite par la culture sur milieux artificiels, ce qui nécessite également, des passages par animal sensible pour faire récupérer dans la mesure du possible le pouvoir pathogène initial (cas du Bacille Pesteux par exemple). Il ne semble pas, à cet égard, qu'un autre micro-organisme pathogène se comporte comme l'agent de la tularémie.

CHAPITRE 2

FORMES CLINIQUES DE TULARÉMIE CONTRACTÉE PAR LA VOIE DES MUQUEUSES

M. CHENEVARD (4) intitule son article : "Sur une forme clinique nouvelle et peu connue de la tularémie la forme amygdalo-ganglionnaire ou forme angineuse." Il semble, au contraire, que la forme angineuse soit de règle pour les contaminations par les muqueuses digestives et respiratoires, c'est du moins ce que nous avons trouvé dans la littérature et dans nos observations personnelles. Coïncidant avec la période de chasse (automne et hiver) la forme angineuse passe souvent inaperçue, tout au moins le diagnostic de tularémie n'est pas fait lorsque l'on n'a pas présente à l'esprit cette forme clinique. Sur les seuls signes d'angine, dysphagie, température élevée pouvant dépasser 39°, courbatures et fatigue générale, le praticien porte le diagnostic de "grippe" ne pense pas à la tularémie et en conséquence ne consulte pas le laboratoire qui pourrait, à ce moment, mettre P.t. en évidence. Ces troubles divers regressent en 8 à 10 jours, laissant une asthénie rebelle, qui en impose encore davantage pour cette erreur. LUCAS décrivant cette forme sub-clinique (13) "Nous signalerons simplement que Mlle P. souffrit dans le courant de Janvier d'une "grippe" accompagnée de "courbatures qui la tint au lit 8 jours et que Mlle B. subit dans "les derniers jours de Février une forte angine suivie d'une "asthénie rebelle." Le diagnostic étiologique de ces deux angines n'a pu être fait que trois mois après lors d'une recherche systématique des réactions d'agglutination pour P.t. et qui se révélèrent respectivement positives à 1/160 et 1/640.

En dehors de cette forme méconnue de la tularémie, il en existe une plus grave la forme amygdalo-ganglionnaire, qui est la plus fréquemment observée. JELLISON (5) en rapporte de nombreux cas et écrit : "S'il y a eu des formes typhoïdes et oculo-glandulaires, la forme angineuse a été prépondérante". En ce qui nous concerne, voici l'observation que nous avons prise à l'Hôpital de Notre Dame de Bon Secours, dans le service du Docteur TRUFFERT.

Observations n° I -

Mme H... 56 ans, habitant l'oise, est prise brutalement le 8 décembre 1952 au matin de céphalée et d'une asthénie intense. La température n'a pas été relevée ce premier jour. Le lendemain matin la céphalée continue mais apparaissent de nouveaux symptômes : la fièvre est à 40°, la malade vomit des glaires deux fois dans la matinée et survient un épistaxis. La température reste élevée autour de 39 à 40°, jusqu'au 12 décembre, date à laquelle apparaît une amygdalite bi-latérale très douloureuse, mais non accompagnée d'adénopathie. Le médecin devant cette "angine" fait faire des injections intra-musculaires de pénicilline sans aucun résultat. L'état de la malade reste stationnaire jusqu'au 20 décembre, on note alors sur les deux avant-bras des éléments papulo-pustuleux(?) très prurigineux. Les signes généraux restent identiques, mais à partir du 25 décembre, se manifeste une petite adénopathie cervicale bi-latérale qui augmentera de volume jusqu'au 14 février pour atteindre la taille d'un oeuf de poule. La malade est alors hospitalisée à Paris pour intervention chirurgicale à porter sur les lésions ganglionnaires. La température demeure entre 38 et 39°. Le Dr. TRUFFERT devant ce tableau : fièvre, angine, adénopathie et surtout

à cause de l'anamnèse (la malade a dépouillé un lièvre 5 jours avant le début de la maladie) demande à l'Institut Pasteur un séro-diagnostic tularémique qui se révèle positif à 1/2000 (Service de G. GIRARD). Dès lors en même temps que l'incision des adénopathies, est instauré un traitement par la streptomycine. La température redevient normale en 6 jours et la malade sort guérie 10 jours après.

Cette observations montre toutes les difficultés qu'il y a pour porter le diagnostic d'angine T. dès le début de la maladie si le praticien ignore l'existence de l'endémie et de ces diverses modalités cliniques (dans la circonstance particulière, aucun cas de tularémie n'avait été déclaré en 1952, dans le Département, contrairement à ce qui s'était passé en 1951). Nous retrouvons ici les données de contamination par la muqueuse buccale avec la forme pharyngée dont nous avons parlé longuement, et de possibilité d'infection par les poussières cette malade n'ayant eu aucune lésion digitale ou palmaire, pas plus que d'adénopathie brachiale, cependant il demeure la possibilité qu'après avoir dépouillé le lièvre, la malade ait porté la main à sa bouche et se soit ainsi contaminée. Dans l'observations suivante, au contraire, cette cause d'erreur est exclue.

Observations n° 2 -

Dans le laboratoire de G. GIRARD, où l'on faisait des recherches sur la tularémie une femme employée à l'entretien du matériel, et aux soins des animaux d'expérience très avertie des risques de contamination, tombe malade le 9 décembre 1952. Le début est brutal par une angine banale, un frisson, des myalgies, une épigastralgie marquée, une température à 38°5. Le diagnostic de

Grippe est porté, d'autant plus aisément qu'une intra-dermo-réaction à la Tularine avait été faite à tout hasard 10 j. plus tôt et s'était révélée négative. La malade revient au Laboratoire le 14 décembre 1952, mais l'asthénie, l'anorexie et les myalgies continuent ainsi que l'angine. Le 16, elle arrête à nouveau son travail pour une aggravation des signes, et le 17, la température monte à 39°. Il y a une dysphagie totale sauf pour les liquides. A l'examen de la gorge, on note, outre une amygdalite intense, que la muqueuse est recouverte d'aphtes gros comme une lentille, très rapprochés les uns des autres, avec, entourés d'un cerne rouge vif, une petite dépression blanchâtre de 1 à 2 millimètres de profondeur. Les aphtes envahissent les gencives, le palais et la langue, mais respectent la face interne des joues, plus rapprochés les uns des autres à droite. Il existe également de ce côté une petite adénopathie.

La température revient progressivement à la normale, l'amygdalite régresse mais les aphtes demeurent. Le 22 décembre, la malade reprend son travail, mais est très asthénique et souffre encore de son angine. C'est alors que le Dr. G. GIRARD qui était depuis 15 jours absent de France, voit cette malade et envisageant une tularémie possible méconnue, pratique une nouvelle intra-dermo-réaction qui se révèle cette fois très positive à la lecture faite 48 heures plus tard. Un séro-diagnostic T. est pratiqué le 29 : il est positif à 1/200 (il montera à 1/1000 le 10 février 1953). Le 30 décembre, nouvel arrêt de travail, hospitalisée à l'Hôpital Pasteur, la malade est traitée par la tifomycine, l'auréomycine et la streptomycine. Le 18 Janvier, l'amygdalite, les aphtes et l'adénopathie ont complètement disparu. Il ne reste plus, actuellement (30 mars) aucun signe général ou local si ce n'est une certaine sensibilité de l'amygdale droite.

On voit que certaines formes de tularémie sont loin de s'imposer à l'esprit du clinicien, même dans un milieu où l'on est particulièrement averti. Cette dernière observation, d'une Tularémie contractée au laboratoire malgré toutes les précautions prises pendant les manipulations, montre une fois de plus, les risques sérieux encourus par le personnel de Laboratoire. Elle nous permet d'autre part, de situer la date de contamination la 1ère intra-dermo-réaction du 24 novembre, faite à titre documentaire, était négative. Les premiers signes qui ont obligé la malade à arrêter le travail sont apparus le 9 décembre mais elle déclare que les myalgies existaient déjà depuis 3 jours. Cependant devant un tel tableau, le diagnostic est demeuré hésitant jusqu'au 24 décembre, c'est à dire jusqu'à la 2ème intra-dermo-réaction.

Dans la littérature américaine on ne trouve pas de lésions qui puissent être identifiées avec des "aphtes" : JELLISON mentionne simplement "présence d'ulcères sur les amygdales" et rien de plus. Au sujet du 1er épisode familial de tularémie tout récemment constaté en Hollande, à Horn, où sept personnes furent atteintes, le Dr. G.D. HELMES (12) dans une lettre personnelle à G. GIRARD : "Quelques uns avaient de la diarrhée, quelques uns de petits ulcères de la muqueuse de la lèvre supérieure et des gencives".

La localisation est semblable à celle que nous avons observée mais ici, encore, le mot "aphtes" n'est pas employé par l'auteur et nous n'osons affirmer l'identité des lésions.

Ces observations montrent toute la diversité des formes cliniques que peut prendre la tularémie. Si cette angine avec aphtes est loin d'être classique nous avons tenu cependant à la

mentionner, sans affirmer toutefois d'une manière péremptoire avoir découvert une nouvelle forme clinique. Il semble bien y avoir relation étroite entre les aphtes et la tularémie : ceux-ci sont apparus en même temps qu'une aggravation des signes généraux et que l'amygdalite T. leur durée a été exactement celle de l'angine, et ce n'est qu'une fois le diagnostic établi et le traitement spécifique instauré qu'on a pu assister à leur disparition et à la guérison de la malade.

Il n'en demeure pas moins que, contrairement à M. CHENEVARD, dont la publication nous a servi de point de départ pour cette étude, nous pensons que la forme amygdalo-ganglionnaire de la tularémie est fréquemment observée représentant la traduction clinique de la contamination par les muqueuses. L'eau, les aliments, les poussières pouvant être virulents, nous ne sommes donc pas étonnés de voir la fréquence de cette forme angineuse qui est, répétons le, la forme commune des affections contractées au Laboratoire et celles des contaminations autres que cutanées, la forme typhoïde ou même septicémique étant très rare. Nous ne pouvons que conseiller aux praticiens devant une amygdalite rebelle ou une "grippe" tenace, de consulter la Laboratoire, et de pratiquer une intra-dermo réaction à la tularine, pour établir le cas échéant, un diagnostic de tularémie non évident et aux travailleurs de laboratoire, bien que très avertis déjà des dangers de manipulations de matériel virulent la plus grande circonspection. Il ne sera peut être pas totalement inutile de rappeler que les précautions individuelles de prophylaxie sont plus que dans toute autre maladie infectieuse, impératives : port des gants, de lunettes, d'un masque protège plus efficacement de P.t. que la vaccination au surplus encore à l'étude. D'autre part, la désinfec-

tion du matériel (tables de manipulation, plateaux d'autopsie, cages pour animaux, etc...) sera assurée par un antiseptique puissant, le crésyl par exemple.

- - - - -

CONCLUSIONS

Nous nous sommes attachés à souligner l'intérêt épidémiologique et clinique de la contamination par la voie des muqueuses et notamment de la muqueuse buccale dans l'infection tularémique. Ce mode de contamination moins familier à l'esprit du praticien que la voie cutanée qui provoque une lésion locale suivie d'adénopathies brachiales est cependant très fréquent. C'est lui qui rend compte du nombre considérable des infections tularémiques chez les travailleurs de laboratoires, en dehors de tout accident cutané au cours des autopsies d'animaux infectés ou de la manipulation des cultures de Past, tularensis.

Ce sont toujours les animaux hautement réceptifs à l'infection naturelle, surtout les léporidés, qui sont responsables de la contamination des poussières ou de l'eau qui seront à l'origine des cas de Tularémie humaine contractés par la voie buccale. Dans les laboratoires, il en est de même, les poussières en provenance de la litière des souris infectées expérimentalement sont fortement contaminées par un virus qui est extériorisé en abondance dans les urines et les excréments, comme il l'est dans les champs par les lièvres parvenus au stade terminal de la maladie.

Contrastant avec le haut degré de contagiosité du matériel infecté, l'absence de contagion inter-humaine constitue un paradoxe épidémiologique suivant l'expression de G. GIRARD, car il est prouvé que l'homme, lui aussi, extériorise au moins pendant quelques jours le virus dans son expectoration, non seulement dans

les formes typhoïdes ou pulmonaires, mais dans les formes ganglionnaires banales sans complication pulmonaire. Ce paradoxe trouverait son explication dans une atténuation de la virulence de l'agent étiologique par son passage dans l'organisme humain. C'est du moins l'hypothèse avancée par G. GIRARD et que certaines expériences pratiquées sur un animal assez peu sensible à l'infection, le lapin domestique, et aussi certaines constatations faites sur le chien, tendraient à étayer. Mais que le virus soit cultivé sur gélose ou sang, sa virulence redevient maxima, d'où le danger des manipulations de ces cultures, quelle qu'en soit l'origine, homme ou animal.

Cliniquement, la Tularémie ainsi contractée se présente sous la forme d'une angine avec ou sans adénopathie sous-maxillaire ou cervicale, et le diagnostic n'est, pour ainsi dire, jamais porté par le praticien faute de songer à cette éventualité et faute d'un interrogatoire orienté dans ce sens. Nous en donnons quelques observations très suggestives. Nous signalons, en particulier, un cas de cette nature contracté au Laboratoire et qui s'est accompagné d'aphtes nombreux et douloureux symptôme qui ne paraît jamais encore avoir été rapporté et qui, dans le cas actuel, était nettement lié à l'infection tularémique.

Le diagnostic de cette tularémie pharyngée ne s'impose pas cliniquement car il n'existe qu'une symptomatologie non spécifique et c'est à la grippe que pense généralement le médecin. Ce sont les épreuves biologiques qui le confirmeront : isolement de l'agent étiologique dans le mucus pharyngé, intra-dermo-réaction à la tularine, séro-agglutination tularémique, selon le délai écoulé depuis le début de la maladie et le recours au médecin. Mais en tout état de

cause, le traitement sera institué sans retard s'il y a suspicion, le diagnostic pouvant toujours être confirmé ultérieurement par la séro-agglutination.

Du point de vue prophylactique, les précautions individuelles doivent être impératives chez toutes les personnes soumises aux risques d'infection par la voie des muqueuses et le matériel devra être rigoureusement désinfecté.

Vu :

Le Président de Thèse :

signé : MOLLARET.

Vu :

Le Doyen :

signé : BINET.

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

signé : JEAN SARRAILH.

B I B L I O G R A P H I E

1 - LAKE & FRANCIS -

Tularémie Francis 1921 - VII - Six cases of tularémie occurring
in Laboratory workers Pub. Health rep. 37 392-413 1922.

2 - Mme L. PIERQUIN -

La Tularémie - Thèse Nancy 1er Juin 1951.

3 - G. GIRARD -

Epidémiologie de la tularémie et prophylaxie
Rapport XXXème Congrès d'Hygiène, Paris
Octobre 1950 (p. 36 à 50).

4 - Max CHENEVARD -

Sur une forme clinique et nouvelle peu connue de la
Tularémie : la forme amygdalo-ganglionnaire ou forme angineuse.
Revue médicale de Nancy, 15 Juillet 1951. T. 66 (p. 358 - 367)

5 - W.L. JELLISON do. EPLER, E. KUHS, G.M. KOHS. -

Tularemia in man from a domestic rural water supply - Pub.
Health Rep. 22 septembre 1950. p. 1219 à 1226.

6 - KADULL & COLL -

Studies of tularemia. V. Immunization of man
Journal Immunology 1950 t. 65 425 à 437.

7 - CAUGHY L -

Sur un cas personnel de contamination tularémique au Laboratoire.

Concours médical 1950 T. 72 p. 3927 à 3932.

8 - CARL L. LARSON -

Isolation of pasteurella tularensis from sputum; successful isolation from 3 cases without respiratory symptoms.

Pub. Health Rep. 7 septembre 1945. T. 60 P. 1049 à 1053.

9 - G. GIRARD -

Isolément de la première souche humaine autochtone de pasteurella tularensis

Ann. Inst. Pasteur 1949 T. 77 p. 314

10 - V. DE LAVERGNE ET COLL -

Diagnostic de la Tularémie par les méthodes biologiques.

Revue de Nancy T. 75 p. 244. Juin 1950.

11 - P. DE LAFONTAINE -

Etude de trois cas de tularémie observés dans la Région Parisienne.

Semaine des Hôp. de Paris n° 96 décembre 30. 1949.

12 - G. D. HEMMES -

Tularémie à Horn (Hollande)

Lettre du 28. 2.53 à G. GIRARD (Art. non encore publié).

ASHBURN & MILLER -

Laboratory infection fatal on fifth day, with
early pulmonary involvement autopsy.

Arch. Path. T. 39 p. 388 à 392 Juin 1945.

DIETER (L.V.) & RHODES B -

A case of tularemia in a laboratory worker

Pub. Health report T. 41 p. 1355 à 1357 1926.

PARKER & COLL -

6 additional cases of laboratory infection of
tularemia in man. Pub. Health report T. 41
p. 1341 à 1355 1926.

MOLLARET P. -

Sur une adénopathie régionale subaigue et spontanément
curable avec intra-dermo- réaction et lésions ganglionnaires
particulières.

Bull. et mém. Sté Med. Hop. Paris 1950.

N° 11 à 12 p. 424 à 449.

PESSIN S.B. -

Tularémie pneumonia, péricarditis & ulcerative
stomatitis. Arch. Int. Méd. T. 57 p. 1125 à 1144.
Juin 1936.

13 - A. LUCAS & COLLABORATEURS -

La Tularémie Recueil de Méd. Vétérinaire

T. 126 p. 518 à 535 1950.



